

شیوع سندرم متابولیک در افراد مسن بر اساس سه تعریف ATP III، IDF و WHO و بررسی ارتباط آن با بیماری‌های کرونری

آزاده ضابطیان^۱، فرزاد حدائق*^۱، مریم توحیدی^۱، فرهاد شیخ الاسلامی^۱، فریدون عزیزی^۱

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه تعیین و بررسی شیوع سندرم متابولیک و ارتباط آن با بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد مسن ایرانی بود.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، شیوع سندرم متابولیک بر اساس معیارهای ATP III، WHO و IDF در ۷۲۰ مرد و زن ≥ 65 سال بررسی گردید. رگرسیون لجستیک با روش مرحله‌ای برای تخمین نسبت شانس بروز بیماری‌های قلبی-عروقی در ارتباط با هر یک از تعاریف سندرم متابولیک در ۳ الگو یا طرح صورت گرفت. بدین ترتیب که الگوی اول نسبت شانس بروز بیماری‌های قلبی-عروقی را با تعدیل متغیر سن و الگوی دوم بعد از تعدیل متغیرهایی سن، سابقه مصرف سیگار، سابقه خانوادگی بروز بیماری‌های قلبی-عروقی زودرس و LDL سرمی و در نهایت در الگوی سوم تاثیر متغیرهای مخدوش کننده ذکر شده در الگوی دوم به علاوه اجزای سندرم متابولیک بر اساس هر یک از سه معیار تعدیل می‌شود.

یافته‌ها: شیوع سندرم متابولیک به ترتیب ۵۰/۸، ۴۱/۹ و ۴۱/۸٪ بر اساس ATP III، IDF و WHO یافت شد. IDF هم خوانی بالا با ATP III داشت. در الگوی ۲، دو تعریف ATP III و WHO با CHD با نسبت‌های شانس به ترتیب (۱/۱-۲/۲) و (۱/۶-۱/۴) (۱/۹-۲/۴) ارتباط داشتند. در الگوی ۳، چاقی (طبق WHO) و فشار خون بالا (طبق ATP III و WHO) با CHD ارتباط داشتند.

نتیجه‌گیری: بر اساس WHO و ATP III، سندرم متابولیک با CHD بعد از تعدیل متغیرهای قراردادی ارتباط نشان داد ولی بعد از تعدیل اجزای آن این ارتباط از دست رفت.

واژگان کلیدی: بیماری‌های قلبی-عروقی، سندرم متابولیک، شیوع

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* نشانی: تهران، اوین، بیمارستان آیت الله طالقانی، طبقه اول، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۰۹۳۰۹؛ نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۰۲۴۶۳؛ پست الکترونیکی: fzhadaegh@erc.ac.ir؛ کدپستی: ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳

مقدمه

بیماری کرونری قلبی یا CHD^۱، از شایع‌ترین عوامل مرگ و میر در جوامع بشری است [۲ و ۱]. در حالی که مرگ و میر ناشی از CHD، مستقل از عامل سن، در کشورهای توسعه یافته به تدریج کاهش یافته است [۲ و ۴]، این میزان در ایران به میزان ۲۰-۴۰٪ در حال افزایش است [۵]. شیوع کلی CHD در تهران ۲۱/۸٪ گزارش شده است [۳].

سندرم متابولیک متشکل از دسته‌ای از عوامل خطر عروق کرونری قلب شامل چاقی شکمی، پرفشاری خون، افزایش قند و دیس لیپیدمی می‌باشد. بسیاری از بیماری‌ها مثل دیابت و CHD در ارتباط با این سندرم شناخته شده است [۶ و ۷]. دو تعریف سندرم متابولیک توسط پانل درمانی بزرگسالان (ATP III)^۲ و سازمان بهداشت جهانی (WHO) [۸ و ۹] ارائه شده است و در آپریل سال ۲۰۰۷ میلادی فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF)^۳ تعریف جدیدی از سندرم متابولیک ارائه داد که در آن چاقی مرکزی یا اندازه دور کمر به عنوان فاکتور اصلی سندرم متابولیک بطور اختصاصی برای هر نژاد و جنس در نظر گرفته شده است [۱۰].

مطالعات کمی در ارتباط با شیوع سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی منتشر شده است [۱۱ و ۱۲]، هیچ گزارشی تا کنون در این رابطه در افراد مسن وجود ندارد. هم‌چنین اطلاعات در مورد ارتباط سندرم متابولیک با CHD در کشورهای در حال توسعه کم می‌باشد [۱۳]. بنابراین مطالعه حاضر در افراد مسن ایرانی جهت مقایسه شیوع سندرم متابولیک با توجه به هر یک از سه معیار طراحی گردید، هم‌چنین در این مطالعه ارتباط هر یک از این سه معیار با CHD نیز بررسی گردید.

روش‌ها

افراد مطالعه: این مطالعه در چهارچوب مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS)، یک مطالعه آینده‌نگر و بر روی جمعیت نماینده‌ای از ساکنین منطقه ۱۳ تهران و با هدف تخمین

میزان شیوع اختلالات متابولیک و شناسایی عوامل خطر ساز بیماری‌های کرونری قلبی، انجام شد [۱۴]. در مطالعه TLGS ۱۵۰۰۵ فرد بالای ۳ سال با روش نمونه‌گیری خوشه‌ای انتخاب شدند. از بین ۱۰۷۱ نفر افراد ≥ 65 سال شرکت کننده در فاز اول مطالعه TLGS (سال‌های ۱۹۹۸-۲۰۰۱)، ۷۲۰ نفر که دارای اطلاعات کامل برای الکتروکاردیوگرام (ECG)، سابقه قلبی CHD و آنژین بودند وارد مطالعه حاضر گردیدند.

جمع‌آوری داده‌ها: روش جمع‌آوری داده‌ها به صورت مصاحبه و تکمیل پرسشنامه برای داده‌های جمعیتی، معاینه فیزیکی برای اندازه‌گیری فشار خون سیستولیک (SBP) و دیاستولیک (DBP)، تعداد نبض و شاخص‌های تن‌سنجی و نیز انجام آزمایش‌های برای اندازه‌گیری لیپیدهای سرم، قند خون ناشتا (FBS) و ۲ ساعته (2hPG) بود. از تمامی افراد بالای ۳۰ سال ECG نیز گرفته شد. داده‌های جمع‌آوری شده مستقیماً به بانک اطلاعاتی رایانه‌ای منتقل شدند [۱۳].

افراد با سابقه مصرف سیگار در گذشته و یا در حال به عنوان فرد سیگاری در نظر گرفته شدند. سابقه قلبی درد قفسه‌صدری با استفاده از ترجمه فارسی پرسشنامه Rose در حین مصاحبه مورد ارزیابی قرار گرفت. افرادی که به دنبال فعالیت دچار درد در قفسه‌سینه می‌شدند و این درد شخص را وادار به توقف کرده و در کمتر از ۱۰ دقیقه بر طرف می‌شد و نیز محل آن در جلو یا سمت چپ استخوان جناق واقع شده بود و یا انتشار به بازوی چپ داشت، به عنوان آنژین مثبت Rose تلقی شدند [۱۴]. سابقه CHD در هر فرد بیانگر هرگونه تشخیص قبلی توسط پزشک بود و بر اساس پاسخ مثبت به پرسش‌های مربوطه مثل سابقه بستری در CCU، انجام آنژیوگرافی و یا عمل CABG در حین مصاحبه تعریف شد. از تمامی افراد بالای ۳۰ سال TLGS توسط دو تکنسین آموزش دیده، بر اساس دستورالعمل استاندارد دانشکده بهداشت دانشگاه مینه‌سوتا [۱۵] و با استفاده از دستگاه PC-ECG مدل ۱۲۰۰، ECG با ۱۲ لید گرفته شد. دو نفر پزشک آموزش دیده به شکل مستقل بر اساس روش کدگذاری مینه‌سوتا با استفاده از الگوریتم مخصوص پیشنهادی دانشگاه مینه

1- Coronary Heart Disease
2- Adult Treatment Panel III
3- International Diabetes Federation

سوتا [۱۵] نوارهای قلبی را کدگذاری کردند. تشخیص CHD تعریف شده با ECG، در این راستا در نوارهای ECG بر اساس معیارهای وایت هال صورت گرفت. کدهای مینه سوتای ۱/۱ تا ۱/۲ به عنوان CHD محتمل و کدهای ۱/۳، ۴/۴-۴/۱، ۵/۳-۵/۱ و ۷/۱ به عنوان CHD امکان پذیر تعریف گردیدند [۱۶]. در تمام تحلیل‌های آماری دو عنوان CHD محتمل و امکان پذیر تحت عنوان CHD تعریف شده با ECG در نظر گرفته شدند. تعریف CHD بر اساس هر یک از تعریف‌های آنژین Rose، سابقه IHD و یا CHD تعریف شده با ECG به تنهایی و نیز بعد از ترکیب این سه تعریف، مورد ارزیابی قرار گرفت. جزئیات روش جمع آوری داده‌های مربوط به اندازه گیری وزن، قد، دور شکم، دور باسن و فشار خون سیستولیک (SBP) و دیاستولیک (DBP) قبلاً ذکر شده اند [۱۰]. یک نمونه خون وریدی برای اندازه گیری‌های بیوشیمیایی پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد. نمونه‌ها در حالت نشسته و بر اساس یک دستورالعمل استاندارد گرفته و ظرف ۳۰-۴۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. تمامی آزمایش‌ها در روز نمونه گیری انجام گردیدند. به منظور انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)، ۸۲/۵ گرم گلوکز مونوهیدرات (معادل ۷۵ گرم گلوکز بدون آب) به فرد داده شد و گلوکز سرم، ۲ ساعت بعد اندازه گیری گردید. اندازه گیری قند خون ناشتا و ۲ ساعته با روش کالریمتری آنزیمی و با استفاده از گلوکز اکسیداز انجام شد. به منظور اندازه گیری لیپیدهای سرم، از کیت‌های کلسترول تام (TC) و تری‌گلیسرید (TG) ساخت شرکت پارس آزمون استفاده شد. روش به کار رفته برای اندازه گیری TC و TG نیز کالریمتری آنزیمی با استفاده از کلسترول استراز، کلسترول اکسیداز و گلیسرول فسفات اکسیداز بود. کلسترول HDL (HDL-C) پس از رسوب لیپوپروتئین‌های حاوی Apo B با استفاده از اسید فسفوتنگستینیک اندازه گیری شد. کلسترول LDL (LDL-C) با استفاده از مقادیر سرمی TC، TG و HDL-C محاسبه گردید [۱۹]. از استاندارد لیپید (C.f.a.s., Boehringer Mannheim, Germany; cat. no. 759350) برای کالیبره کردن اتوآنالیزور selectra 2 در هر روز آزمایش استفاده شد.

ضرائب انحراف (CV) درون و بین آزمونی کلسترول به ترتیب ۲ و ۰/۵ و TG به ترتیب ۱،۶ و ۰/۶ بودند. **تعریف واژه‌ها:** سندرم متابولیک بر اساس تعریف ATP III به صورت حضور ۳ یا بیشتر از ۳ عامل خطر شامل اندازه دور کمر ≤ 102 سانتی متر در مردان و ≤ 88 سانتی متر در زنان، سطح تری‌گلیسرید سرمی ≥ 150 mg/dl، کلسترول HDL سرمی < 40 mg/dl در مردان و < 50 mg/dl در زنان، فشار خون سیستولیک ≥ 130 mmHg و یا دیاستولیک ≥ 85 mmHg و یا مصرف داروهای ضد فشار خون، قند خون ناشتا ≥ 110 mg/dl بود [۸]. سندرم متابولیک بر اساس تعریف IDF به صورت دور کمر ≥ 94 سانتی متر \geq در مردان نژاد قفقازی و 80 سانتی متر \geq در زنان نژاد قفقازی (به همراه مقادیر مشخص شده نژادهای دیگر) به علاوه حضور حداقل دو عامل خطر از عوامل خطر تری‌گلیسریدمی ≥ 150 mg/dl یا مصرف داروی ضد لیپیدی، HDL سرمی < 40 mg/dl در مردان و 50 mg/dl $<$ در زنان و یا مصرف داروی ضد لیپیدی، فشار خون سیستولیک ≥ 130 mmHg یا دیاستولیک ≥ 85 mmHg یا مصرف داروی ضد فشار خون، قند خون ناشتای mg/dl ≥ 100 یا دیابت نوع دو از قبل شناخته شده بود [۱۰]. تعریف سندرم متابولیک بر اساس تعریف WHO [۹] برای استفاده راحت تر در مطالعات اپیدمیولوژیک [۲۰] تعدیل شده است به طوری که در جمعیت اروپایی برای مطالعه مقاومت به انسولین (European Group for Study of Insulin Resistance) [۲۱] با حذف معیار میکروآلبومینوری از این تعریف، آن را تا حدی تعدیل کرد. تعریف WHO تعدیل شده بکار رفته در مطالعه حاضر با تعریف فرض شده اصلی WHO [۹] متفاوت است به گونه ای که در آن متغیرهای انسولین سرم و دفع آلبومین ادراری حذف شده است و طبق آن سندرم متابولیک بر اساس تعریف WHO تعدیل شده به صورت قند خون ۲ ساعته ≥ 140 mg/dl یا درمان پایین آورنده قند خون به علاوه حداقل دو عامل خطر از عوامل خطر نمایه توده بدنی 30 kg/m² $>$ یا نسبت دور کمر به باسن $0/9$ $>$ در مردان و $0/85$ $>$ در زنان، سطح تری‌گلیسرید سرمی > 150 mg/dl یا HDL سرمی < 35 mg/dl در مردان و < 39 mg/dl در

متابولیک در دو جنس با کمک آزمون مربع کای مقایسه شد. در مطالعه حاضر جهت تعدیل متغیر سن از جمعیت استاندارد جهانی WHO استفاده گردید [۲۲]. جهت تعیین ارتباط سندرم متابولیک با ریسک نسبی CHD از رگرسیون لجیستیک با روش مقطعی (Step) در ۳ الگو یا مدل استفاده شد؛ به این ترتیب که در الگوی اول اثر عامل خطر سن تعدیل شد در حالی که در الگوی دوم اثر دیگر عوامل خطر شناخته شده CHD از قبیل سن، سابقه مصرف سیگار، سابقه زودرس CHD و LDL سرم و در الگوی سوم اثر عوامل فوق به همراه اجزای سندرم متابولیک بر اساس هر یک از تعاریف تعدیل گردید.

زنان، فشار خون سیستولیک ≥ 140 mmHg یا دیاستولیک ≥ 90 mmHg و درمان ضد فشار خون تعریف شده است. تعریف CHD بر اساس آنژین Rose یا سابقه IHD و یا CHD تعریف شده با ECG در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری: تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها به کمک نرم افزار SPSS ویرایش ۹/۵ صورت گرفت. تمام میانگین‌ها بصورت انحراف معیار \pm میانگین نشان داده‌اند. میانگین ویژگی‌های پایه افراد پس از تعدیل شاخص سن محاسبه و با کمک آزمون t در دو گروه جنسی افراد مقایسه گردید. هم چنین توزیع فراوانی افراد طبق تعاریف مختلف سندرم

جدول ۱- ویژگی‌های پایه شرکت کنندگان مطالعه بر اساس بیماری کرونری قلبی

بدون CHD (۴۳۷ نفر)	دارای CHD (۲۸۳ نفر)	
۵۸/۱	۵۶/۵	جنس مرد †
۶۸/۸ \pm ۳/۹	۶۹/۹ \pm ۴/۷	سن (سال) **
۹۲/۲ \pm ۱۱/۰	۹۴/۰ \pm ۱۰/۷	اندازه دور کمر (cm) **
۹۸ \pm ۸	۹۹ \pm ۹	اندازه دور باسن (cm) *
۰/۹۴ \pm ۰/۰۲	۰/۹۴ \pm ۰/۰۲	نسبت دور کمر به دور باسن *
۲۶/۶ \pm ۴/۲	۲۷/۰ \pm ۴/۳	نمایه توده بدنی (kg/m ²) *
۱۳۷/۱ \pm ۲۱/۴	۱۴۱/۷ \pm ۲۵/۵	فشار خون سیستولیک (mmHg) **
۷۸/۷ \pm ۱۱/۷	۸۱/۲ \pm ۱۳/۱	فشار خون دیاستولیک (mmHg) **
۱۱۱ \pm ۴۵	۱۱۴ \pm ۴۳	قند خون ناشتا (mg/dl) *
۱۸۱/۶ \pm ۱۰۷/۸	۱۸۹/۵ \pm ۱۳۳/۸	تری گلیسرید سرمی (mg/dl) *
۴۲/۹ \pm ۱۰/۸	۴۲/۱ \pm ۱۱/۲	HDL سرمی (mg/dl) *
۱۴۵/۹ \pm ۳۸/۳	۱۵۲/۱ \pm ۴۷/۵	LDL سرمی (mg/dl) **
۱۱/۷	۱۷/۳	سابقه فامیلی مثبت CHD زودرس
۹/۶	۱۰/۲	سابقه مصرف سیگار

* مقادیر P معنی‌دار نبود ($P \geq 0/05$).

** مقادیر P معنی‌دار بود ($P \leq 0/05$).

مقادیر \pm اعداد نشان دهنده میانگین \pm انحراف معیار هستند. میانگین خصوصیات پایه افراد پس از تعدیل شاخص سن محاسبه و با کمک آزمون t مقایسه گردید.

† اعداد % در ستون هستند.

جزئیات در مورد سندرم متابولیک بر اساس ATP III و IDF و WHO تعدیل شده در فرانس های ۸-۱۰ آمده است.

بیماری کرونری قلبی یا CHD به صورت سابقه مثبت CHD، آنژین و یا ECG مثبت تعیین شده است.

سابقه فامیلی مثبت CHD: تشخیص زودرس CHD در اقوام درجه اول زن زیر ۶۵ سال و درجه اول مرد زیر ۵۵ سال

سابقه سیگار: مصرف سیگار در گذشته و یا حال

جدول ۲- شیوع عوامل خطر اصلی سندرم متابولیک در افراد دارای اطلاعات کامل برای عوامل خطر

تعاریف سندرم متابولیک †	کل (درصد) n=۷۲۰	مردان (درصد) n=۴۱۴	زنان (درصد) n=۳۰۶
سندرم متابولیک بر اساس IDF			
چاقی مرکزی**	۶۳/۶	۴۳/۰	۹۱/۵
تری گلیسرید سرمی مختل**	۵۴/۳	۴۷/۲	۶۳/۹
HDL سرمی مختل**	۶۳/۵	۵۶/۳	۷۳/۲
قند خون مختل*	۴۴/۰	۴۳/۳	۴۴/۹
فشارخون مختل*	۶۵/۸	۶۴/۷	۶۷/۳
سندرم متابولیک**	۴۱/۹	۲۶/۲	۶۳/۳
سندرم متابولیک بر اساس ATP III			
چاقی مرکزی**	۳۹/۲	۱۳/۸	۷۳/۵
تری گلیسرید سرمی مختل**	۵۲/۲	۴۴/۹	۶۲/۱
HDL سرمی مختل**	۶۱/۷	۵۴/۶	۷۱/۲
قند خون مختل*	۳۰/۲	۳۰/۱	۳۰/۴
فشارخون مختل*	۷۰/۹	۶۸/۶	۷۴/۱
سندرم متابولیک**	۵۰/۸	۳۷/۱	۶۹/۲
سندرم متابولیک بر اساس WHO تعدیل شده			
قند خون مختل*	۵۲/۲	۵۱/۱	۵۳/۷
لیپید سرمی مختل**	۵۹/۲	۵۴/۱	۶۶/۰
چاقی**	۸۱/۰	۷۶/۱	۸۷/۶
فشارخون مختل**	۵۶/۷	۵۲/۱	۶۳/۰
سندرم متابولیک**	۴۱/۸	۳۸/۳	۴۶/۷

* مقادیر P معنی دار نبود ($P \geq 0.05$). ** مقادیر P معنی دار بود ($P \leq 0.05$)

توزیع فراوانی افراد با کمک آزمون مربع کای مقایسه گردید. جزییات در مورد سندرم متابولیک بر اساس ATP III و IDF و WHO تعدیل شده در رفرنس های ۸-۱۰ آمده است. شیوع های گزارش شده بر اساس جمعیت استاندارد جهانی WHO استاندارد شده است.

یافته‌ها

از بین ۷۲۰ شرکت کننده (۴۱۴ مرد و ۳۰۶ زن) با میانگین سنی ۶۹ سال، ۲۸۳ نفر از نظر وضعیت CHD مثبت بودند. ویژگی‌های پایه افراد با توجه به وضعیت CHD آنها در جدول ۱ نشان داده شده است. هیچ تفاوتی بین دو جنس در بروز CHD دیده نشد. افراد دارای CHD مسن تر از افراد بدون CHD بودند و اندازه دور کمر بالاتر و فشار

خون سیستولیک و دیاستولیک بالاتری داشتند، هم چنین در آنها سابقه فامیلی CHD زودرس بیشتر دیده شد. جدول ۲ نشان دهنده نسبت اجزای سندرم متابولیک در دو جنس بر اساس هر یک از سه تعریف آن می باشد. شیوع کلی سندرم متابولیک بر اساس تعاریف ATP III ، IDF و WHO به ترتیب ۵۰/۸، ۴۱/۹ و ۴۱/۸٪ و شیوع آن بر اساس هر سه تعریف در زنان بیشتر بود. هم چنین تعریف ATP III هم خوانی بالایی با IDF به همراه ضریب $K= ۶۳/۴ \pm ۰/۰۲$ ، حساسیت ۸۰/۷٪ و ویژگی ۸۲/۸٪ و هم

WHO چاقی، شایع‌ترین شاخص این سندرم بود. هم‌چنین قند خون بالا (که عاملی کلیدی در تعریف WHO می‌باشد) کمترین شیوع را در دو تعریف ATPIII و IDF داشت. در مطالعه حاضر زنان بر اساس تعاریف ATPIII و

خوانی پایینی با تعریف WHO به همراه ضریب $K=38/3 \pm 0/03$ ، حساسیت $0/60$ و ویژگی $0/78/8$ داشت (داده‌ها نشان داده نشد). از میان تمام اجزای سندرم متابولیک، فشار خون بالا بیشترین شیوع را با توجه به دو تعریف ATPIII و IDF نشان داد، در حالی که در تعریف

جدول ۳- شیوع عوامل خطر اصلی سندرم متابولیک در افراد بر حسب وضعیت بیماری کرونری آنها

بدون CHD	دارای CHD	
		سندرم متابولیک بر اساس ATPIII
۴۲/۴	۳۷/۱	چاقی مرکزی*
۵۴/۱	۵۱	تری‌گلیسرید سرمی مختل*
۶۲/۲	۶۱/۳	HDL سرمی مختل*
۷۹/۵	۶۵/۴	فشارخون مختل**
۳۴/۸	۲۷/۳	قند خون مختل*
۵۶/۷	۴۶/۹	سندرم متابولیک**
۹۶/۵	۹۰/۱	حداقل یک عامل خطر**
۸۰/۹	۷۲/۲	حداقل دو عامل خطر**
		سندرم متابولیک بر اساس WHO تعدیل شده
۵۹/۲	۴۷/۷	قند خون مختل**
۸۵/۹	۷۷/۸	چاقی**
۶۲/۲	۵۷/۲	لیپید سرمی مختل*
۶۷/۴	۴۹/۸	فشارخون مختل**
۴۸/۷	۳۷/۵	سندرم متابولیک**
۹۶/۷	۹۱/۴	حداقل یک عامل خطر**
۸۶/۷	۷۴/۶	حداقل دو عامل خطر**
		سندرم متابولیک بر اساس IDF
۴۵/۹	۳۹/۳	چاقی مرکزی*
۴۹/۱	۴۰/۷	تری‌گلیسرید سرمی مختل**
۶۶/۸	۶۱/۶	HDL سرمی مختل*
۵۷/۱	۵۲/۵	فشارخون مختل*
۶۴/۳	۶۳/۰	قند خون مختل*
۷۰/۳	۶۲/۹	سندرم متابولیک**
۹۷/۱	۹۳/۵	حداقل یک عامل خطر**
۸۷/۵	۸۰/۹	حداقل دو عامل خطر**

* مقادیر P معنی‌دار نبود ($P \geq 0/05$). ** مقادیر P معنی‌دار بود ($P \leq 0/05$)

+ اعداد نشانگر % هستند. توزیع فراوانی افراد با کمک آزمون مربع کای مقایسه گردید. جزییات در مورد سندرم متابولیک بر اساس ATPIII و IDF و WHO تعدیل شده در فرانس‌های ۸-۱۰ آمده است. شیوع‌های گزارش شده بر اساس جمعیت استاندارد جهانی WHO استاندارد شده است. سابقه مثبت CHD زودرس: تشخیص زودرس CHD در اقوام درجه اول زن زیر ۶۵ سال و درجه اول مرد زیر ۵۵ سال سابقه سیگار: مصرف سیگار در گذشته و یا حال

جدول ۴- نسبت شانسن سندرم متابولیک با تعریف ATPIII برای بروز بیماری کرونری در ۳ الگوی*

الگوی ۳	الگوی ۲	الگوی ۱	سندرم متابولیک بر اساس ATPIII
نسبت شانسن (فاصله اطمینان ۹۵٪)	نسبت شانسن (فاصله اطمینان ۹۵٪)	نسبت شانسن (فاصله اطمینان ۹۵٪)	
۱/۱ (۰/۷-۱/۷)	۱/۶ (۱/۱-۲/۲) †	۱/۶ (۱/۲-۲/۲) †	سندرم متابولیک
۱/۱ (۰/۷-۱/۵)	۱/۳ (۰/۹-۱/۸)	۱/۳ (۱-۱/۸) †	چاقی مرکزی
۱/۸ (۱/۲-۲/۸) †	۲/۱ (۱/۴-۳/۰) †	۲ (۱/۴-۲/۸) †	فشارخون مختل
۱/۰ (۰/۷-۱/۵)	۱/۲ (۰/۸-۱/۶)	۱/۱ (۰/۸-۱/۵)	HDL سرمی مختل
۰/۸ (۰/۵-۱/۳)	۱/۰ (۰/۷-۱/۵)	۱/۲ (۰/۹-۱/۶)	تری گلیسرید سرمی مختل
۱/۴ (۰/۹-۲/۰)	۱/۶ (۱/۱-۲/۲) †	۱/۴ (۱-۲) †	قند خون مختل

* در این جدول از رگرسیون لجستیک با روش مقطعی (Step) در ۳ الگو استفاده شد که الگوی اول اثر عامل خطر سن تعدیل شده و در الگوی دوم اثر دیگر عامل خطر های شناخته شده CHD از قبیل سن، سابقه مصرف سیگار، سابقه زودرس CHD و فاکتور LDL سرمی و در الگوی سوم اثر عوامل فوق به همراه اجزای سندرم متابولیک بر اساس هر یک از تعاریف تعدیل گردید. جزییات در مورد سندرم متابولیک بر اساس ATPIII و IDF و WHO تعدیل شده در فرانس های ۱۰-۸ آمده است سابقه فامیلی مثبت CHD: تشخیص زودرس CHD در اقوام درجه اول زن زیر ۶۵ سال و درجه اول مرد زیر ۵۵ سال $P < 0.05$ †

جدول ۵- نسبت شانسن سندرم متابولیک با تعریف IDF برای بروز بیماری کرونری در ۳ الگوی*

الگوی ۳	الگوی ۲	الگوی ۱	سندرم متابولیک بر اساس IDF
نسبت شانسن (فاصله اطمینان ۹۵٪)	نسبت شانسن (فاصله اطمینان ۹۵٪)	نسبت شانسن (فاصله اطمینان ۹۵٪)	
۰/۷ (۰/۴-۱/۴)	۱/۲ (۰/۹-۱/۷)	۱/۴ (۱/۰-۱/۹) †	سندرم متابولیک
۱/۴ (۰/۹-۲/۸)	۱/۳ (۰/۹-۱/۸)	۱/۴ (۱-۱/۹)	چاقی مرکزی
۱/۳ (۰/۹-۱/۹)	۱/۴ (۱-۱/۹)	۱/۳ (۰/۹-۱/۸)	فشارخون مختل
۱/۲ (۰/۸-۱/۷)	۱/۲ (۰/۸-۱/۶)	۱/۱ (۰/۸-۱/۶)	HDL سرمی مختل
۱/۱ (۰/۷-۱/۷)	۱/۱ (۰/۸-۱/۶)	۱/۳ (۰/۹-۱/۸)	تری گلیسرید سرمی مختل
۱/۴ (۱-۲)	۱/۴ (۱/۰-۲/۰) †	۰/۷ (۰/۵-۰/۹) †	قند خون مختل

* در این جدول از رگرسیون لجستیک با روش مقطعی (Step) در ۳ الگو استفاده شد که الگوی اول اثر عامل خطر سن تعدیل شده و در الگوی دوم اثر دیگر عوامل خطر شناخته شده CHD از قبیل سن، سابقه مصرف سیگار، سابقه زودرس CHD و فاکتور LDL سرمی و در الگوی سوم اثر عوامل فوق به همراه اجزای سندرم متابولیک بر اساس هر یک از تعاریف تعدیل گردید. جزییات در مورد سندرم متابولیک بر اساس ATPIII و IDF و WHO تعدیل شده در فرانس های ۱۰-۸ آمده است سابقه فامیلی مثبت CHD: تشخیص زودرس CHD در اقوام درجه اول زن زیر ۶۵ سال و درجه اول مرد زیر ۵۵ سال $P < 0.05$ †

با توجه به وضعیت CHD آنها در جدول ۳ نشان داده شد. بر اساس هر سه تعریف، شیوع سندرم متابولیک در افراد دارای CHD مثبت بیشتر بود ولی از میان اجزای این سندرم، تنها پرفشاری خون و سطح تری گلیسرید بالا به

IDF چاقی مرکزی و تری گلیسرید سرمی بالاتر و HDL سرمی پایین تر و بر اساس تعریف WHO سطح لیپید سرمی و فشار خون بالاتر و چاقی بیشتری نسبت به مردان داشتند. شیوع سندرم متابولیک و اجزای آن در افراد مطالعه

جدول ۶ نیز ارتباط سندرم متابولیک طبق معیار WHO با CHD را نشان می دهد. سندرم متابولیک در مدل های ۱ و ۲ با CHD ارتباط داشت. چاقی و فشار خون بالا در تمام سه مدل CHD را پیش بینی کردند. قند خون بالا در مدل های ۱ و ۲ با CHD ارتباط داشت.

بحث

این مطالعه اولین مطالعه مقطعی در افراد مسن در جمعیت قفقازی خاورمیانه است که مقایسه شیوع سندرم متابولیک بر اساس هر یک از سه تعریف در دسترس را انجام داده و ارتباط آنها را با CHD در مدل های متفاوت مقایسه کرده است. در مطالعه حاضر شیوع سندرم متابولیک بین ۵۱-۴۲٪ بسته به تعاریف متفاوت بدست آمد. بالاترین شیوع سندرم متابولیک بر اساس ATPIII نشان داده شد و با توجه به هر سه تعریف بیشترین شیوع سندرم متابولیک در زنان بود. در این مطالعه، سندرم متابولیک ارتباطی با CHD بطور مستقل یا وابسته به اجزای آن نشان نداد.

ترتیب بر اساس دو تعریف ATPIII و IDF در افراد با CHD مثبت بیشتر یافت گردیدند. با توجه به معیار WHO، تمام اجزای سندرم متابولیک به جز لیپید سرمی بالا در افراد CHD مثبت بیشتر بود.

جدول ۴ نشان دهنده ارتباط سندرم متابولیک و اجزای آن بر اساس تعریف ATPIII با CHD در سه الگو که قبلاً توضیح داده شده می باشد. با توجه به این تعریف، سندرم متابولیک در مدل های ۱ و ۲ با CHD ارتباط داشت. از بین اجزای سندرم متابولیک تنها پرفشاری خون در هر سه مدل با CHD ارتباط داشت، در حالی که اندازه دور کمر بالا، HDL پایین و تری گلیسرید بالا با CHD رابطه ای در هیچ یک از سه مدل نشان ندادند. جدول ۵ مشابه آنالیز جدول قبلی را در رابطه با تعریف IDF نشان می دهد. بر اساس این تعریف سندرم متابولیک فقط در مدل ۱ با CHD ارتباط داشت. قند خون بالا پیش بینی کننده CHD در مدل های ۱ و ۲ بود در حالی که دیگر اجزای سندرم متابولیک در هیچ یک از سه مدل با CHD ارتباط نداشتند.

جدول ۶- نسبت شانسی سندرم متابولیک با تعریف WHO برای بروز بیماری کرونری در ۳ الگو*

سندرم متابولیک بر اساس WHO	الگوی ۱	الگوی ۲	الگوی ۳
نسبت شانسی	نسبت شانسی	نسبت شانسی	نسبت شانسی
(فاصله اطمینان ۹۵٪)	(فاصله اطمینان ۹۵٪)	(فاصله اطمینان ۹۵٪)	(فاصله اطمینان ۹۵٪)
سندرم متابولیک	۱/۶ (۱/۲-۲/۲) †	۱/۷ (۱/۹-۲/۴) †	۰/۸ (۰/۴-۱/۷)
چاقی	۱/۸ (۱/۲-۲/۷) †	۱/۹ (۱/۲-۲/۹) †	۱/۷ (۱/۰-۲/۸)
لیپید سرمی مختل	۱/۳ (۱-۱/۸)	۱/۲ (۰/۸-۱/۷)	۱/۰ (۰/۷-۱/۵)
فشارخون مختل	۲ (۱/۵-۲/۸) §	۱/۲ (۱/۵-۲/۹) §	۱/۸ (۱/۲-۲/۷) †
قند خون مختل	۱/۶ (۱/۲-۲/۲) †	۱/۶ (۱/۱-۲/۲) †	۱/۶ (۰/۹-۳/۰)

* در این جدول از رگرسیون لجستیک با روش مقطعی (Step) در ۳ الگو استفاده شد که الگوی اول اثر عامل خطر سن تعدیل شده و در الگوی دوم اثر دیگر عوامل خطر شناخته شده CHD از قبیل سن، سابقه مصرف سیگار، سابقه زودرس CHD و فاکتور LDL سرمی و در الگوی سوم اثر عوامل فوق به همراه اجزای سندرم متابولیک بر اساس هر یک از تعاریف تعدیل گردید.

جزئیات در مورد سندرم متابولیک بر اساس ATPIII و IDF و WHO تعدیل شده در رفرنس های ۱۰-۸ آمده است

سابقه فامیلی مثبت CHD: تشخیص زودرس CHD در اقوام درجه اول زن زیر ۶۵ سال و درجه اول مرد زیر ۵۵ سال

† P<۰/۰۵

§ P<۰/۰۰۱

حداقل ۷۰ سال داشتند به ترتیب ۴۳/۵ و ۴۲٪ بود [۲۳]. در افراد ساکن ترکیه با متوسط سن ۷۲ سال شیوع سندرم

در مطالعه Ford، شیوع سندرم متابولیک بر اساس ATPIII در آمریکایی های شرکت کننده ۶۰-۶۹ ساله و آنهایی که

مقابل در یک مطالعه آینده نگر در افراد مسن، سندرم متابولیک بر اساس ATPIII (و نه WHO) یک پیش بینی کننده مستقل CHD بعد از تعدیل اجزای سندرم و عوامل خطر قلبی - عروقی شناخته شد [۲۵]. در نهایت Ford در مروری از مطالعات آینده نگر، نشان داد که سندرم متابولیک بر اساس WHO و ATPIII تنها نقش متوسطی در پیش بینی CHD دارد (با تخمین میزان خطر نسبی ۱/۷ تا ۱/۹) [۲۹].

در مطالعه حاضر افراد دارای یک یا دو جزء سندرم متابولیک در حالی که طبق تعریف فاقد سندرم بودند، ارتباط معنی داری با CHD نشان دادند. این مطلب گویای اهمیت حضور عوامل خطر مستقل از وجود یا عدم وجود سندرم متابولیک می باشد و درمان جدی تک تک عوامل خطر را پیشنهاد می کند.

در ارزیابی یافته های این مطالعه باید به محدودیت های موجود توجه نمود. مهمترین محدودیت این مطالعه، مقطعی بودن آن است و مطالعات آینده نگر در جهت بررسی ارتباط تعاریف مختلف سندرم متابولیک با CHD مورد نیاز است. دوم این که با توجه به شیوع بالای دیابت [۳۴] و چاقی [۳۵-۳۷] در کشورمان، به نظر می رسد که شاید شیوع گزارش شده سندرم متابولیک و CHD در این مطالعه کمتر تخمین زده شده است. سوم آن که، در مطالعات مقطعی نظیر مطالعه ما نمی توان ارتباط علت و معلولی را به شکل دقیق نشان داد، لذا جهت نشان دادن نقش تعاریف مختلف سندرم متابولیک بر روی بروز CHD نیاز به مطالعات طولی آینده نگر می باشد. از نکات قوت مطالعه می توان به استفاده از یک نمونه با حجم بالا از افراد مسن تهرانی اشاره کرد که این امر باعث افزایش روایی یافته های ما می گردد.

در نهایت، در مطالعه حاضر حدود نیمی از افراد مسن تهرانی بر اساس هر یک از سه تعریف مذکور، سندرم متابولیک داشتند، در حالی که بالاترین شیوع بر حسب ATPIII بدست آمد و دو تعریف دیگر تقریباً شیوع یکسانی را نشان دادند. هم چنین ۶۳٪ هم خوانی بین تعریف ATPIII با IDF دیده شد. سندرم متابولیک بر اساس دو تعریف WHO و ATPIII بعد از تعدیل عوامل

متابولیک در زنان بالاتر از مردان بود (۷۰/۹٪ در مقابل ۲۹/۱٪ بر اساس WHO و ۲۵/۱٪ در مقابل ۲۰/۲٪ بر اساس ATPIII) [۲۴]. شیوع سندرم متابولیک در مردان و زنان قفقازی ۶۵ سال \geq شرکت کننده در مطالعه Cardiovascular Health Study به ترتیب ۲۷/۶٪ و ۲۰/۸٪ بر اساس WHO و ATPIII یافت شد [۲۵]. هم چنین در مردان و زنان مسن چینی، سندرم متابولیک بر اساس IDF شیوع بالاتری نسبت به این سندرم بر اساس ATPIII داشت و این تعریف گزینه مناسب تری جهت غربالگری میزان خطر سندرم متابولیک شناخته شد [۲۶].

در مطالعه ما، سندرم متابولیک بر اساس دو تعریف WHO و ATPIII حتی بعد از تعدیل عوامل خطر شناخته شده کرونری قلبی به عنوان عامل مستقل پیش بینی کننده CHD باقی ماند در حالی که سندرم متابولیک بر اساس IDF در این حالت ارتباط خود را با CHD از دست داد. نتایج ما می تواند پیرو مطالعات آینده نگری باشد که نشان داده سندرم متابولیک با تعریف ATPIII یک پیش بینی کننده CHD بعد از تعدیل متغیرهای سن، LDL سرم، مصرف سیگار و سابقه CHD زودرس بود [۲۷ و ۲۸]. در مطالعه ما هیچ یک از سه تعریف سندرم متابولیک بعد از تعدیل برای اجزای سندرم ارتباط معنی داری با CHD نشان ندادند. یک علت این یافته شاید این باشد که افرادی که دارای سندرم متابولیک نیستند عواملی از این سندرم را مثل چاقی، فشار خون بالا و غیره را به تنهایی داشته باشند [۲۹]. در مطالعه ما با توجه به WHO و ATPIII پرفشاری خون ارتباط معنی داری با CHD حتی در مدل ۳ نشان داد. در مطالعه Cardiovascular Health Study پرفشاری خون در تعریف ATPIII به عنوان یک عامل در ارتباط قوی با بروز CHD معرفی گردید [۳۰].

در حالی که ارتباط وجود تجمع عوامل خطر با افزایش میزان خطر CHD اثبات شده، این موضوع که آیا اثر خود سندرم متابولیک از مجموع اجزای آن بر سلامت افراد بیشتر می باشد هنوز مورد سوال است [۳۱ و ۳۲]. در مطالعه مقطعی NHANES III جمعیت آمریکایی بالای ۵۰ سال، سندرم متابولیک بر اساس ATPIII در حضور اجزای خود پیش بینی بهتری از CHD را ارائه نمی کرد [۳۳]. در

را با CHD از دست دادند.

خطر ارتباط معنی داری با CHD داشت ولی هر سه تعریف بعد از تعدیل اجزای سندرم متابولیک ارتباط خود

مآخذ

1. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study.
2. Keil U. *The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives.* Gesundheitswesen 2005; 67: 38-45.
3. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Prevalence of coronary heart disease among Tehranian adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eastern Mediterranean Health Journal* [In press].
4. Sytkowski PA, Agostino RB, Belanger A, Kannel WB. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham heart study. *Am J Epidemiol* 1996; 143:338-50.
5. Zali M, Kazem M, Masjedi MR. *Health and disease in Iran.* Deputy of research, Ministry of health 1993; Bulletin No.10.
6. The DECODE Study Group; Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2837-46.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9 .
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
9. Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
10. International Diabetes Federation Press Conference: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Met_asynndrome_definition.pdf. Accessed 14 April 2005
11. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATPIII and the WHO definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; [Epub ahead of print]
12. Hadaegh F, Esmailzadeh A, Azizi F, Metabolic risks in individuals with normal body mass index and normal waist circumference, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:200-7.
13. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG, Cardiovascular Health Study. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 882-7.
14. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M. Tehran Lipid and Glucose Study: rationale and design. *CVD prevention* 2000; 3: 242-7.
15. Rose G, McCartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 42-8.
16. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. *The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurements and classification.* Boston: John Wright•PCG Inc, 1982.
17. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000; 139: 371-7.
18. Azizi F, Rahmani M, Emami H, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47: 408-26.
19. Friedwald WT, Levy RI, Fredridson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
20. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1070-7.
21. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.

22. Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez A, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. *Age Standardization of Rates: a New WHO Standard (GPE Discussion Paper Series No. 31)*. Geneva: World Health Organization, 2000.
23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
24. Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 42: 35-45.
25. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 882-7.
26. He Y, Jiang B, Wang J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006; 18: 1588-94.
27. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
28. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
29. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-7.
30. McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1317-24.
31. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
32. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
33. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-4.
34. Hadaegh F, Zabetian A, Harati H, Azizi F. The prospective association of general and central obesity variables with incident type 2 diabetes in adults, Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 449-54.
35. Azizi F, Azadbakht L, Mirmiran P. Trends in overweight, obesity and central fat accumulation among Tehranian adults between 1998-1999 and 2001-2002: Tehran lipid and glucose study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 3-8.
36. Azadbakht L, Mirmiran P, Shiva N, Azizi F. General obesity and central adiposity in a representative sample of Tehranian adults: prevalence and determinants. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75: 297-304.
37. Rashidi A, Mohammadpour-Ahramjani B, Vafa MR, Karandish M. Prevalence of obesity in Iran. *Obes Rev* 2005; 6:191-2.